FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 257

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Georges HERRY

Né le 4 Octobre 1919, à Brest (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 21 AVR 1948 19..

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA LYMPHOCYTOSE BENZENIQUE

Président : M. LEMAIRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

24 APR 1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **HERRY.**

Prénom : **Georges.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

HERRY (Georges). — Contribution à l'étude de la lymphocytose benzénique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 32 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HERRY (Georges). — Contribution à l'étude de la lymphocytose benzénique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 32 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HERRY (Georges). — Contribution à l'étude de la lymphocytose benzénique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 32 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HERRY (Georges). — Contribution à l'étude de la lymphocytose benzénique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 32 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Georges HERRY

Né le 4 Octobre 1919, à Brest (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA LYMPHOCYTOSE BENZENIQUE

Président : M. LEMAIRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON(JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale.	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie.	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale.	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie.	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS

Témoignage de profonde tendresse.

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage de vive reconnaissance et de profonde affection.

A MES FRERES

A MES BEAUX-PARENTS

Témoignage de sincère gratitude.

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS

A MES PARENTS ET AMIS

A Monsieur le Professeur LEMAIRE

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Depuis les premières publications de QUINCAUD (1883), de SANTESSON (1897), depuis le mémoire classique de SELLING (1910-1911), les travaux consacrés aux hémopathies benzoliques sont devenus très nombreux. L'extension de l'emploi de cet hydrocarbure dans l'industrie du caoutchouc, des vernis, dans l'aviation n'a fait qu'augmenter le nombre des affections sanguines qu'il détermine et les progrès récents de la médecine sociale, en particulier l'institution du contrôle hématologique des ouvriers astreints à sa manipulation ont permis de connaître en détail les aspects cliniques et hématologiques du benzolisme sanguin.

Les travaux originaux et les mémoires d'ensemble consacrés aux hémopathies benzoliques sont très nombreux et si nous y revenons dans cette étude, ce n'est point pour reprendre la description d'ensemble, mais pour insister sur des aspects très particuliers et assez rares, puisque nous n'en avons pu relever que peu d'exemples dans la littérature hématologique contemporaine, à savoir sur l'atteinte de la lignée lymphoïde au cours du benzolisme professionnel.

En effet, l'intoxication benzolique frappe avant tout la moelle osseuse, réalisant un tableau de panmyélophtisie dans les cas graves, d'anémie modérée avec granulopénie dans les cas légers. Mais il peut en exister des formes dissociées, suivant la prédominance de l'atteinte de telle ou telle lignée sanguine. Dans certains

cas, les troubles intéressent surtout la lignée myéloïde; d'autres fois, les signes d'anémie sont au premier plan; d'autres fois enfin, l'affection se traduit surtout par des troubles de la crase sanguine, sans parler des cas rares de leucémie benzolique.

L'existence d'une lymphocytose au cours du benzolisme est rare; nous n'en connaissons que six observations récentes, que nous résumerons ci-dessous.

Il nous semble utile de rappeler très sommairement les signes cliniques et hématologiques de la forme courante du benzolisme sanguin, avant d'aborder l'étude de la lymphocytose benzolique. En procédant de cette façon, nous pourrons mieux insister sur les particularités de cette dernière forme.

LA FORME COURANTE DU BENZOLISME SANGUIN

Les hémopathies benzoliques sont les plus fréquentes parmi les hémopathies professionnelles; leur allure et leur gravité sont variables suivant les cas. En effet, si la cause déterminante est toujours la même, des facteurs individuels conditionnent la forme sous laquelle se manifeste l'intoxication. Le rôle de ces facteurs individuels est considérable; on les retrouve à chaque pas dans l'étude de toutes les hémopathies toxiques, mais on ignore leur nature. P.-Emile Weil, qui est le premier à avoir attiré l'attention sur leur importance dans les manifestations cliniques et hématologiques des hémopathies d'origine toxique, les désigne sous le nom de « sol hématique ».

Etiologie. — Il s'agit, dans l'immense majorité des cas, d'une intoxication professionnelle. Les cas d'intoxication accidentelle sont rarissimes; les cas d'intoxication médicamenteuse n'existent plus depuis que le benzol a été abandonné comme moyen thérapeutique dans le traitement des leucémies.

La pénétration du benzol dans l'organisme des ouvriers se fait avant tout par la voie aérienne; en effet, le benzène est un composé volatil et l'homme retient environ 80 pour 100 du benzène de l'atmosphère. Ceci fait comprendre l'importance des mesures d'hygiène générale dans les ateliers où on manipule des ver-

nis, des colles ou tout autre produit contenant des hydro-carbures benzéniques.

Les autres voies d'absorption, telles que la voie digestive et la voie cutanée sont négligeables dans l'intoxication professionnelle.

Les hémopathies benzoliques sont beaucoup plus fréquentes dans le sexe féminin. On les rencontre surtout chez le sujet jeune. Les tares organiques, les infections, la grossesse favorisent leur éclosion. Nous retrouvons ainsi le rôle prépondérant du terrain, sur lequel nous avons insisté en guise d'entrée en matière, rôle qui fait rapprocher les hémopathies benzoliques des hémopathies auriques, novarsénobenzoliques, radiothérapiques (P.-E. WEIL).

Signes cliniques et hématologiques. — Les accidents se manifestent après un temps de latence très variable. Dans certains cas, les sujets sont amenés à consulter après quelques semaines de contact avec le toxique. D'autres fois, les signes cliniques n'apparaissent qu'après plusieurs mois ou plusieurs années de travail dans des conditions propices à l'éclosion des hémopathies. D'autres fois enfin, et le nombre de ces cas s'est singulièrement accru avec l'introduction des contrôles hématologiques obligatoires, l'examen met en évidence des perturbations de la formule sanguine chez de vieux ouvriers, en bonne santé apparente.

Le mode de début est également différent suivant les cas. Certains sujets consultent pour des troubles fonctionnels divers, tels que l'asthénie, la dyspnée d'effort, les courbatures, auxquels se mêlent des signes d'anémie, vertiges, bourdonnements d'oreille, œdèmes. D'autres ont leur attention attirée par une pâleur inhabituelle des téguments, voire par des accidents hémorragiques. Tous ces troubles peuvent éclater à l'occasion d'une affection intercurrente.

L'examen de ces malades permet de constater des signes traduisant l'atteinte de la série érythroblastique, de la série myéloïde et de la crase sanguine.

L'anémie est d'observation courante chez les ouvriers qui manipulent le benzol ; elle peut rester latente dans certains cas ou se manifester au contraire par les troubles fonctionnels habituels.

Dans les cas légers, le nombre des globules rouges oscille autour de 4 millions au mm^3; il peut tomber au-dessous de 2 millions et même de 1 million dans les formes graves.

La valeur globulaire s'élève en même temps; l'anisocytose et la polychromatophilie sont fréquentes, la poïkilocytose est plus rare.

L'importance du diagnostic précoce des formes légères de cette anémie benzolique a été longuement exposée par de nombreux auteurs et il nous semble superflu d'y revenir ici. Rappelons seulement que les anémies légères sont souvent le signe précurseur d'une hémopathie beaucoup plus grave, qu'il faut les rechercher systématiquement chez tous les sujets dont le travail comporte la manipulation d'hydrocarbures benzéniques et que leur constatation implique une thérapeutique énergique, ainsi que la cessation immédiate de tout contact avec les produits toxiques.

L'atteinte de la série myéloïde est de règle au cours de l'intoxication benzolique.

Dans les cas légers, on constate une diminution du nombre des leucocytes; la formule leucocytaire montre qu'il s'agit avant tout d'une diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles, dont le taux peut être très bas.

Dans les cas légers, cette diminution du nombre des éléments myéloïdes ne se révèle qu'à l'examen du sang. Il en est tout autrement dans les formes graves, qui réalisent une véritable agranulocytose; dans ces cas, on

constate un syndrome bucco-pharyngien, des troubles de la crase sanguine, à type de purpura hémorragique et une anémie grave, l'ensemble réalisant l'aleucie hémorragique.

A l'opposé de l'agranulocytose benzolique se placent les quelques observations de leucémie myéloïde en rapport avec une intoxication par des hydro-carbures de la série benzénique.

Le purpura existe dans la majorité des cas, mais son intensité est très variable.

Dans certains cas, c'est un syndrome hémorragique bénin, se résumant à quelques épistaxis, gingivorragies ou métrorragies, coexistant avec une éruption purpurique discrète, faite de pétéchies ou d'ecchymoses, avec une anémie légère et une granulopénie modérée. Ce syndrome guérit en général par le repos et la cessation de l'intoxication.

Il en est tout autrement dans les formes graves, où l'éruption purpurique, très abondante, s'associe à des hémorragies muqueuses et viscérales, pouvant être inquiétantes par leur abondance ou par leur répétition. Ce purpura benzolique grave n'est d'ailleurs jamais pur; des signes d'anémie grave et d'agranulocytose coexistent pour ainsi dire toujours et on retrouve ainsi le tableau de l'aleucie hémorragique.

Il va de soi que l'examen de la moelle osseuse par ponction sternale est de la plus haute importance chez ces malades; en effet, le myélogramme permet de saisir sur le vif l'aplasie médullaire que traduisent l'anémie et la granulopénie.

Sans vouloir entrer dans le détail de cette importante question, qui mériterait de longs développements et qui nous entraînerait hors du cadre que nous nous sommes tracé, il nous faut néanmoins insister sur les données essentielles.

Dans certains cas, l'examen de la moelle sternale

ne montre qu'une diminution d'activité des lignées sanguiformatrices, une hypoplasie médullaire. Dans les cas graves, c'est l'image de l'aplasie médullaire complète, pouvant aller jusqu'à la disparition presque totale des cellules immatures des lignées érythroblastique et granulocytaire, avec persistance des éléments lymphoïdes et réticulaires.

Bien souvent, le myélogramme incite à porter un pronostic réservé là où l'examen clinique ne paraissait pas particulièrement inquiétant. Dans ces cas, c'est au myélogramme qu'il faut se référer pour juger de l'avenir du malade, et non pas à l'impression clinique.

La réapparition de l'activité érythropoïétique et granulopoïétique de la moelle osseuse constitue le meilleur test de guérison des hémopathies benzoliques; c'est donc la ponction sternale qui est le meilleur des moyens pour apprécier l'évolution.

En somme, l'intoxication benzolique professionnelle réalise habituellement un tableau clinique fait de trois syndromes, à savoir un syndrome anémique, un syndrome granulopénique et un syndrome purpurique. Chacun des trois syndromes peut être prédominant, les deux autres étant plus ou moins effacés. Ceci explique le grand nombre de formes cliniques que l'on peut isoler.

Comme nous l'avons déjà signalé, on ne sait rien sur les facteurs qui déterminent l'éclosion de telle ou telle forme de l'hémopathie benzolique. Des ouvriers travaillant dans des conditions strictement comparables, dans le même atelier, peuvent réagir de manière toute différentes au toxique. On a rapporté des cas d'hémopathie benzolique ayant atteint des ouvriers à domicile, appartenant à la même famille et travaillant dans la même chambre, mais se traduisant par des signes cliniques et hématologiques très différents suivant la personne intéressée. Nous ne faisons que rappeler les observations classiques de P.-E. Weil et collaborateurs.

Ces auteurs examinent quatre frères et sœurs travaillant dans un même atelier; ils constatent chez l'un une anémie grave hyperchrome, chez l'autre une anémie légère, chez le troisième une leucopénie discrète et chez le quatrième l'absence de toute tare sanguine. Une fois de plus, nous voyons l'importance du terrain frappé par l'intoxication. C'est peut-être à des particularités du terrain qu'il faut rapporter les manifestations sanguines rares que nous exposerons dans le chapitre suivant.

LA LYMPHOCYTOSE AU COURS DU BENZOLISME PROFESSIONNEL

Les accidents sanguins que nous nous proposons de décrire ici diffèrent de la forme courante des hémopathies benzoliques à plus d'un égard.

Ils sont rares; nous n'en connaissons que six exemples, à savoir les deux observations de GARNIER et CORDIER, les trois cas rapportés par J. BERNARD et le cas de DROUET et collaborateurs.

L'allure clinique et hématologique est toute différente; en effet, il s'agit essentiellement d'une augmentation du nombre des éléments mononucléés du sang, se traduisant à la numération par une leucocytose importante, au pourcentage par une lymphocytose nette.

L'évolution et le pronostic diffèrent considérablement de la forme courante du benzolisme sanguin; en effet, dans cinq cas sur les six, le retour à la normale s'est produit rapidement, dès que le sujet a été soustrait à l'action du toxique. Dans le sixième, l'état est resté stationnaire. Cette forme du benzolisme sanguin ne semble donc pas comporter le pronostic sérieux des autres formes.

Nous résumons ci-dessous les six observations en question.

OBSERVATION N° 1 (GARNIER et CORDIER)

F. M..., trente ans, travaille depuis décembre 1939 dans une usine de la région parisienne. Son travail comporte la peinture,

à la brosse et au pistolet, de pièces métalliques qui sont ensuite passées au four: des vapeurs benzoliques se dégagent au cours de ce travail.

L'examen de sang systématique, pratiqué le 23 octobre 1941, fournit les résultats suivants :

Hématies	4.920.000
Hémoglobine	100
Valeur globulaire	
Leucocytes	6.450
Poly. neutrophiles	44,5 p. 100
Poly. éosinophiles	3,5 p. 100
Mononucléaires	52 p. 100

Un nouvel examen, pratiqué le 14 février 1942, montre une accentuation discrète de la neutropénie. Le teint du sujet est pâle, il se plaint d'insomnies, de nervosité. L'examen clinique ne montre rien d'anormal et le travail n'est pas interrompu.

Un nouvel examen de sang, fait le 23 juin 1942, met en évidence une granulopénie à 33,5 p. 100, pour un total de 5.600 leucocytes au mm3.

L'examen suivant, fait le 20 juillet, montre par contre une leucocytose assez notable (16.800 leucocytes au mm3), avec grosse lymphocytose, le nombre absolu des polynucléaires étant normal.

L'évolution hématologique est résumée dans le tableau ci-dessous :

	Nombre au mm3		
Dates	20 juillet	26 août	23 septembre
Neutrophiles	3.948	2.548	3.900
Eosinophiles	336	98	0
Basophiles	84	0	0
Lymphocytes	4.284	1.568	650
Monocytes	8.148	5.684	1.950

L'examen de sang du 20 juillet plaide en faveur d'une adénolymphoïdite aiguë bénigne, mais l'examen clinique ne montre ni signes infectieux, ni phénomènes angineux, ni adénopathies, ni

hépatomégalie, ni splénomégalie. Il n'existe aucun trouble de la crase sanguine et l'érythrogramme est normal.

Le séro-diagnostic de Paul et Bunnell reste négatif et le myélogramme donne les résultats suivants (26 août 1942) :

Catégories cellulaires	p. 100
Leucoblastes	0,5
Promyélocytes	1
Myélocytes neutrophiles	20,5
Myélocytes éosinophiles	4,5
Métamyélocytes	3,5
Polynucléaires neutrophiles	32
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes	2
Eléments histio-monocytaires	22,5
Erythroblastes	10,5
Mégacaryocytes présents, mais rares.	

Le 1er août 1942, l'ouvrier est changé d'atelier ; il travaille à l'abri des vapeurs de benzol et, le 20 septembre de la même année, la formule sanguine est redevenue normale.

OBSERVATION N° 2 (Garnier et Cordier)

M. M..., vingt-quatre ans, travaille depuis novembre 1941 dans la même usine que le malade précédent. Dans les antécédents, broncho-pneumonie à l'âge de deux ans, pleurésie séro-fibrineuse à l'âge de six ans, rhumatisme articulaire aigu, traité par du salicylate de sodium ; sujet ajourné plusieurs fois au service militaire pour « faiblesse de constitution ».

L'examen hématologique fait à l'entrée à l'usine ne montre aucune anomalie.

Fin septembre 1942, soit après un an de contact avec le benzol le sujet est soumis à l'examen hématologique systématique, bien qu'il ne présente aucun trouble subjectif. On constate un bouleversement assez marqué de la formule leucocytaire :

Hématies	3.710.000
Leucocytes	13.600
Hémoglobine	85 p. 100
Valeur globulaire	1,03
Polynucléaires	28,5 p. 100
Lymphocytes	23
Monocytes	48,5

L'examen clinique ne montre aucune anomalie; tous les appareils sont normaux, on ne constate aucun signe infectieux, aucune intumescence ganglionnaire. Le séro-diagostic de Paul et Bunnell est négatif, la ponction sternale donne les résultats suivants :

Leucoblastes	0,1
Promyélocytes	2,9
Myélocytes neutrophiles	10,9
Myélocytes éosinophiles	3,6
Poly. neutrophiles	25,6
Poly. éosinophiles	3
Lymphocytes	3,4
Histiocytes	18,6
Mégacaryocytes	0,2
Erythroblastes	24,9

Le 29 octobre, le nombre des globules blancs est de 10 p. 100 au mm3, dont 81 p. 100 d'éléments mononucléés. Le malade est mis au repos; il reprend son travail le 24 novembre, mais dans un autre service, et ne manipule plus de benzol. Au bout de deux mois, la formule sanguine revient à la normale.

OBSERVATION N° 3 (J. Bernard)

Mme D..., trente-quatre ans, chimiste ayant à manipuler du benzol est soumise le 24 août 1941 à un examen hématologique. On constate ainsi une leucocytose indiscutable avec très forte lymphocytose. L'examen clinique reste entièrement négatif, de

même que le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse. La moelle sternale est normale.

La malade est mise au repos et sa formule sanguine est surveillée périodiquement. Les résultats sont les suivants :

	2-7	29-8	13-9	2-10	15-12	18-7-42
Hématies (en millions)	4,1	3,61	3,68	4,35	4,03	4,01
Leucocytes (en milliers)	7,3	15,3	13,5	5,8	5,0	4,8
Hémoglobine	95	90	95	95	95	95
Valeur globulaire .	1,04	1,12	1,16	0,98	1,05	1,06
Neutrophiles	57	7	30,5	50	46,5	56
Eosinophiles	2,5	0,5	1,5	1,5	2	1
Basophiles	0,5	0,5	0	0,5	0,5	1
Lymphocytes	33	87	61	40	45	34
Monocytes	7	5	7	8	6	8

Il résulte des chiffres que l'état de la formule sanguine s'est rapidement amélioré sous l'action du repos, mais que le retour à la normale n'était pas complet un an après le début des accidents.

OBSERVATION N° 4 (J. Bernard)

Mlle M..., dix-huit ans, travaille dans la même usine que la malade de l'observation n° 3. Après quinze mois de manipulation d'un vernis contenant des produits benzoliques, l'examen de sang montre une forte leucocytose, avec lymphocytose, jointe à une neutropénie absolue et relative. L'examen clinique et sérologique ne montre aucune anomalie.

Le retour à la normale est très rapide :

	23-1-43	13-3-43
Hématies (millions)	4,38	3,82
Hémoglobine	90	100
Valeur globulaire	0,92	1,17

	23-1-43	13-3-43
Leucocytes	27.280	8.900
Neutrophiles	9,5 p. 100	61 p. 100
Eosinophiles	1 p. 100	0 p. 100
Basophiles	1	0,5
Lymphocytes	85	34
Monocytes	3,5	4,5

OBSERVATION N° 5 (J. BERNARD)

Mlle G..., vingt ans, ouvrière dans la même usine, présente une leucocytose avec lymphocytose, en l'absence de toute anomalie clinique et sérologique. La mise au repos est suivie de la disparition rapide des anomalies.

	6-3-43	8-4-43
Hématies (millions)	4,12	4,01
Hémoglobine	90	90
Valeur globulaire	0,98	0,99
Leucocytes (milliers)	15,0	7,0
Neutrophiles	14 p. 100	62 p. 100
Eosinophiles	2	1
Basophiles	0	0
Lymphocytes	82	32
Monocytes	2	5

OBSERVATION N° 6 (DROUET, PIERQUIN, HERBEUVAL)

Mme P... Marie, soixante-huit ans, travaille depuis 1934 dans une manufacture de chaussures où survinrent de nombreux cas de benzolisme professionnel.

De 1934 à 1937, elle eut à manipuler constamment une colle très riche en benzol. A cette époque, elle se plaignait de céphalées matinales très vives et d'une asthénie marquée. Elle ne se souvient d'aucun trouble imputable à une anémie ni d'aucune manifestation hémorragique.

De 1937 à 1945 elle travaillait avec une colle moins riche en benzol ; les troubles restent sans changement.

En septembre 1945 et en janvier 1946, le travail est interrompu en raison de congestion pulmonaire bilatérale.

A cette occasion, l'examen médical montre l'existence d'une adénopathie cervicale volumineuse et la malade est hospitalisée pour examens complémentaires.

On se trouve en présence d'une malade non amaigrie, mais un peu pâle. La région cervicale est déformée par de nombreux ganglions, de la taille d'une noisette ou d'une noix, durs et indolores, non adhérents à la peau et aux muscles. On trouve quelques ganglions durs et indolores dans les aisselles et dans les aînes. La radiographie thoracique montre l'existence d'adénopathies hilaires.

Le reste de l'examen clinique est négatif.

Il n'existe aucun trouble de la crase sanguine ; la réaction de Paul et Bunnell est négative.

Des examens de sang ont été pratiqués à plusieurs reprises :

Dates	4-1-44	6-7-44	3-1-45	10-12-45	16-2-46
Hématies (en millions)	5,37	4,46	3,89	4,80	3,37
Hémoglobine (en g. au litre)	139	135	105	141	146
Valeur globulaire	0,92	1,07	0,95	1,05	0,89
Leucocytes (en milliers)	28,6	37,1	46,4	55,2	12,0
Poly. neutro.	18	10	3	9	12
Poly. éosino.	1	1	1	—	—
Poly. baso.	—	—	1	—	—
Lymphocytes	15	7	6	4	12
Moyens mono.	4	—	—	2	6
Monocytes	6	3	6	1	6
Formes anormales	56	79	83	84	64

Les auteurs rangent sous le nom de « formes anormales » des cellules lymphocytaires jeunes, avec noyau nucléolé, se rappro-

chant soit du petit lymphocyte, soit du monocyte, mais surtout du moyen mononucléaire.

Deux myélogrammes ont été pratiqués, l'un le 1er août 1944, l'autre le 21 février 1946 :

Dates	1-8-44	21-2-46
Myéloblastes	0	1
Promyélocytes	0	0,5
Myélo. neutro.	9,6	8
Myélo. éosino.	0,3	0,5
Métamyélo. neutro.	6,6	10
Poly. neutro.	8,6	9,5
Poly. éosino.	0,3	1,5
Poly. baso.	0	0,5
Monocytes	2	0,5
Plasmocytes	0,3	0
Erythroblastes baso.	1	0
Erythro. polychromatoph.	4,3	8,5
Erythro. acidophiles	4	3,5
Cellules lymphocytaires	63,3	56
Rapport Granulocytes / Erythroblastes	2,6	2,6
Mégacaryocytes	rares	rares

La ponction d'un ganglion cervical ramène un suc constitué presque exclusivement par des éléments mononucléés assez volumineux, nucléolés, rappelant le moyen mononucléaire jeune. Les mitoses sont rares.

L'état reste stationnaire après la sortie de l'hôpital.

Les six observations que nous venons de rapporter permettent de discuter les conditions d'apparition, les caractères cliniques et hématologiques, l'évolution de la lymphocytose benzénique. Insistons d'emblée sur le fait que la dernière d'entre elles, celle de DROUET et collaborateurs, diffère essentiellement des cinq autres et mérite d'être envisagée à part.

1°) *Etiologie.* — Les documents cliniques ne laissent aucun doute sur la cause déterminante des troubles hématologiques; le contact avec des hydrocarbures benzéniques est évident dans tous les cas.

Le nombre réduit d'observations ne permet pas d'envisager la prédominance dans un sexe.

Dans l'ensemble, la lymphocytose benzénique semble apparaître assez précocement. Mise à part l'observation de DROUET, qui concerne une femme ayant manipulé du benzol pendant de nombreuses années, les autres observations font mention de délais beaucoup plus brefs, quelques semaines, quelques mois, un an.

Il ne nous semble pas possible de déterminer le facteur responsable de modifications hématologiques si différentes de celles qu'on observe au cours de la forme courante du benzolisme professionnel. J. BERNARD s'est posé la question de l'intervention possible d'un autre toxique. En effet, ses malades se trouvaient en contact avec du polystyrène, polymère du styrolène, qui est un hydro-carbure non saturé de la série benzénique. L'enquête de J. BERNARD démontre cependant que ce corps ne peut être incriminé.

Le problème ne représente ainsi qu'un cas particulier de la diversité des manifestations hématologiques conditionnées par un même toxique. L'on est bien obligé, faute de précisions, de faire appel à la notion de « sol hématique » et d'invoquer des particularités du terrain.

2°) *Manifestations cliniques.*

Toutes les cinq observations se caractérisent au point de vue clinique par un trait commun, à savoir la latence. En effet, les cinq cas ont été découverts à l'occasion d'un examen hématologique systématique, chez des ouvriers dont l'état général ne laissait prévoir aucune manifestation morbide.

Ce fait mérite, à notre avis, d'être opposé au mode de début de l'hémopathie benzolique habituelle; bien que les troubles fonctionnels ne soient pas absolument constants au cours de cette dernière, ils sont très fréquents.

L'absence de tout signe clinique est d'ailleurs un élément important du diagnostic avec la mononucléose infectieuse.

3°) *Signes hématologiques.*

La lecture des hémogrammes montre, chez ces malades, que l'un des signes importants du benzolisme sanguin fait défaut ou est réduit à sa plus simple expression : le nombre des globules rouges est normal ou à peine diminué, l'hémoglobine et la valeur globulaire oscillent autour de la normale.

Le nombre des leucocytes est par contre nettement supérieur à la normale.

Cette leucocytose est due à l'augmentation du nombre des cellules mononucléées; il ne s'agit donc pas d'une lymphocytose relative, telle qu'on la constate au cours de toutes les affections allant de pair avec une granulopénie. La lymphocytose peut d'ailleurs être très importante, le nombre des lymphocytes dépassant trois ou quatre fois le taux normal. Il s'agit avant tout d'une augmentation du nombre des lymphocytes de moyenne et grande taille; le nombre des petits lymphocytes reste voisin de la normale et la grande majorité des éléments mononucléés répondent à la description du moyen mononucléaire.

Le nombre des monocytes n'est pas sensiblement modifié.

Quant au comportement des cellules myéloïdes, toutes les observations font mention d'une granulopénie, mais le moment de son apparition est variable suivant

les cas. Dans les deux observations de GARNIER et CORDIER, la baisse du nombre des polynucléaires se produit au cours de la lymphocytose; lors du premier examen de sang, ces auteurs notent la coexistence d'une lymphocytose absolue importante et d'un taux normal de granulocytes. Dans les cas de J. BERNARD, lymphocytose et granulopénie coexistent.

Le myélogramme montre l'augmentation des éléments mononucléés.

Aucune observation ne fait mention de troubles de la crase sanguine.

4°) *Evolution et pronostic.*

L'évolution a été favorable dans tous les cas que nous avons mentionnés. La suppression du contact avec le toxique a suffi pour déterminer une régression rapide de la lymphocytose. Dans les deux observations de GARNIER et CORDIER et dans deux des observations de J. BERNARD, le retour *ad integrum* était complet au bout de trois mois. Il reste un cas où l'amélioration, tout en étant nette, n'avait pas atteint la normale au bout d'un an (observation n° 3) et le cas de DROUET et collaborateurs, sur lequel nous reviendrons ci-dessous.

La rapidité de la guérison différencie donc la lymphocytose benzénique des formes courantes du benzolisme sanguin, où la convalescence est toujours longue.

Le pronostic de cette forme exceptionnelle du benzolisme sanguin est donc essentiellement favorable; les sujets atteints doivent cependant être écartés immédiatement des ateliers et cette nécessité peut poser un problème médico-social fort difficile à résoudre. En effet, les dispositions légales concernant le benzolisme sanguin ne prévoient pas la lymphocytose benzolique et l'indemnisation de ces ouvriers peut être très difficile à obtenir. On ne peut donc que souscrire au vœu for-

mulé par J. BERNARD, qui réclame des dispositions souples, permettant au médecin de faire admettre l'origine benzolique de syndromes plus rares, sortant des cadres habituels.

L'observation de DROUET et collaborateurs mérite d'être discutée à part. En effet, elle diffère des autres par tout un ensemble de caractères, depuis l'apparition chez une malade ayant manipulé du benzol depuis plus de douze ans, jusqu'à l'existence d'adénopathies généralisées et de modifications très importantes du myélogramme. Aussi, DROUET, PIERQUIN et HERBEUVAL envisagent-ils la possibilité d'une véritable leucémie lymphoïde, dans l'étiologie de laquelle le benzol pourrait jouer le rôle de facteur déterminant.

CONCLUSIONS

A côté de la forme courante du benzolisme sanguin, dont nous avons rappelé les manifestations cliniques et hématologiques au début de notre travail, il existe des formes dissociées, caractérisées par l'atteinte exclusive d'une lignée sanguine. L'une des plus rares parmi ces formes est sans doute la lymphocytose benzénique, que tout un ensemble de caractères cliniques et hématologiques différencient des hémopathies benzéniques habituelles.

Le début est souvent précoce; quelques semaines ou quelques mois après le premier contact avec les hydro-carbures benzéniques, les modifications de la formule sanguine sont très importantes.

Les signes fonctionnels font défaut; tous les cas que nous avons mentionnés ont été découverts à l'occasion de l'examen hématologique de contrôle chez des sujets dont l'état général n'inspirait aucune inquiétude.

L'examen clinique ne montre aucune atteinte viscérale, aucun signe qui permette de soupçonner l'existence d'une hémopathie et seule la formule sanguine permet le diagnostic.

A cette allure clinique différente de la forme courante du benzolisme professionnel s'ajoutent des signes hématologiques très différents.

Les modifications de l'érythrogramme sont nulles ou discrètes. Le nombre des leucocytes est augmenté, et

ceci du fait d'une lymphocytose nette. La plupart des éléments répondent à la description du moyen mononucléaire.

Le nombre des granulocytes est diminué; on retrouve ainsi l'un des stigmates du benzolisme sanguin.

Il n'existe pas de troubles hémorragiques.

Le diagnostic de cette forme exceptionnelle du benzolisme sanguin se pose avant tout avec la mononucléose infectieuse. Ses éléments sont l'absence d'adénopathies, de signes infectieux, de manifestations pharyngiennes, ainsi que la négativité de la réaction sérologique.

L'évolution se fait rapidement vers la guérison; le pronostic est donc favorable, à condition toutefois que le malade puisse être soustrait rapidement à l'action du toxique. Nous avons rappelé l'opportunité d'une législation plus souple, permettant de faire rentrer ces formes rares dans le cadre des maladies professionnelles.

Du point de vue théorique, cette forme rare du benzolisme pose des problèmes très difficiles, car on ne peut pas expliquer ses particularités au moyen de l'intervention de facteurs spéciaux. Force nous est de recourir à l'hypothèse d'un terrain particulier pour expliquer des manifestations cliniques et hématologiques si différentes de la majorité des cas.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LEMAIRE

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN. — (*Monde Médical*, 1, novembre 1926).

BERNARD. — (*Le Sang*, 1942-1943, 15, 501).

BOULIGNAT. — (*Thèse*, Paris, 1937).

CHAMBOVET. — (*Thèse*, Lyon, 1922).

DROUET, PIERQUIN, HERBEUVAL. — (*Le Sang*, 1947, 18, 246).

DURIEZ. — (*Thèse*, Paris, 1933).

FIESSINGER, MERKLEN, BROUET. — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 janvier 1934).

GARNIER, CORDIER. — (*Le Sang*, 1942-1943, 5, 496).

KOHN-ABREST. — Traité de toxicologie. Paris, 1935.

LAMY, KISSEL, PIERQUIN. — (*Soc. Méd. Hôp.* Paris, juin 1938).

OVARY. — (*Thèse*, Paris, 1935).

ROUBINET. — (*Thèse*, Paris, 1940).

SELLING. — (*J. Hopkins Hosp. Rep.*, 1910-1911).

WEIL (P.-E.). — (*Paris Médical*, 5 août 1933).

WEIL (P.-E.), BENZAQUAN. — (*Le Sang*, 1935, 10, 328).

WEIL (P.-E.), BOUSSER. — (*Le Sang*, 1932, 6, 408).

WEIL (P.-E.), ISCH-WALL. — (*Paris Médical*, 23 juillet 1923).

WEIL (P.-E.), LEHMANN. — (*Le Sang*, 1933, 7, 865).

WEIL (P.-E.), PERLÈS, ASCHKENASY. — (*Bull. Acad. Méd.*, 21 décembre 1937).

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S